

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07C 85/06, 99/00, C07H 5/06 C07C 89/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 86/ 01502 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. März 1986 (13.03.86)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP85/00434 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. August 1985 (26.08.85) (31) Prioritätsaktenzeichen: P 34 31 591.8 (32) Prioritätsdatum: 28. August 1984 (28.08.84) (33) Prioritätsland: DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DIAMALT AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Georg-Reismüller-Str. 32-36, D-8000 München 50 (DE). (72) Erfinder;und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : VOELTER, Wolfgang [DE/DE]; Panoramastr. 79, D-7400 Tübingen (DE). KOWOLICK, Wolfgang [DE/DE]; Schwalbenstr. 13, D-7403 Ammerbuch 2 (DE). (74) Anwalt: KRAUS, Walter; Kraus, Weisert & Partner, Thomas-Wimmer-Ring 15, D-8000 München 22 (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF AMINO COMPOUNDS FROM HYDROXYL COMPOUNDS		
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AMINOVERBINDUNGEN AUS HYDROXYLVERBINDUNGEN		
<div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ - \text{C} - \text{OH} \\ \end{array} + \begin{array}{c} \text{SO}_2 - \text{CF}_3 \\ / \\ \text{O} \\ \backslash \\ \text{SO}_2 - \text{CF}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{C} \\ \\ - \text{C} - \text{OTf} \\ \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{C} \\ \\ - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \end{array}$ <p>(Tf = -SO₂-CF₃)</p> </div> <div style="text-align: right;">(I)</div>		
(57) Abstract		
<p>A process for the production of amino compounds from hydroxyl compounds (Voelter reaction), according to which a hydroxyl compound is converted with trifluormethanesulphonic acid anhydride in water-free conditions, the corresponding triflate derivative is converted, in water-free conditions, with ammonia or an amine in an organic solvent and the amino compound obtained (formula I) is isolated.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Verfahren zur Herstellung von Aminoverbindungen aus Hydroxylverbindungen (Voelter-Reaktion). Nach dem erfindungsgemässen Verfahren wird eine Hydroxylverbindung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei wasserfreien Bedingungen umgesetzt, das entsprechende Triflatderivat wird unter wasserfreien Bedingungen in einem organischen Lösungsmittel mit Ammoniak oder einem Amin umgesetzt, und die erhaltene Aminoverbindung wird isoliert (Formel I).</p>		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	ML	Mali
AU	Australien	GA	Gabun	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BE	Belgien	HU	Ungarn	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	IT	Italien	NO	Norwegen
BR	Brasilien	JP	Japan	RO	Rumänien
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
DE	Deutschland, Bundesrepublik	LU	Luxemburg	TD	Tschad
DK	Dänemark	MC	Monaco	TG	Togo
FI	Finnland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika

Verfahren zur Herstellung von Aminoverbindungen aus Hydroxylverbindungen

Die Erfindung betrifft ein allgemein gültiges Verfahren, das auch als Voelter-Reaktion bezeichnet wird, zur Herstellung von primären, sekundären und tertiären Aminoverbindungen aus Hydroxylverbindungen.

- 5 Aminoverbindungen sind eine der Klassen von organischen Verbindungen, welche wohl am besten untersucht sind. Zu ihrer Herstellung gibt es zahlreiche Verfahren, wie beispielsweise die Reduktion von Nitroverbindungen, die Umsetzung von Halogeniden mit Ammoniak, die reduktive Aminierung, die Reduktion von Nitrilen, den Hoffmann'schen Abbau von Amiden
10 oder die Alkylierung von Aminen. Alle diese Verfahren sind gut bekannt und finden in der Praxis zur technischen Darstellung von Aminoverbindungen vielfach Verwendung.

- In manchen Fällen ist die Darstellung von Aminoverbindungen jedoch mit
15 Schwierigkeiten verbunden. Dies gilt beispielsweise dann, wenn in komplizierte Moleküle Aminogruppen eingeführt werden sollen oder wenn die Moleküle noch andere Gruppen enthalten, die bei den durchgeführten Reaktionen ebenfalls reagieren. Die stereospezifische Einführung von primären, sekundären und tertiären Aminogruppen ist ebenfalls in vielen Fäl-
20 len mit Schwierigkeiten verbunden. Dies gilt insbesondere auf dem Gebiet der Steroide, Antibiotika, Hormone und Kohlehydrate, insbesondere der Zucker.

- Zuckerderivate, bei denen eine oder mehrere Hydroxylgruppen durch Amino-
25 gruppen ersetzt sind, werden als Aminosucker bezeichnet. In Glykoproteinen und Heteroglykanen werden fast ausnahmslos 2-Aminohexosen gefunden. 3-, 4-, 5- und 6-Aminosucker sowie Diaminosucker treten bei verschiedenen Stoffwechselprodukten von Pilzen und Bakterien sowie als Bestandteile natürlicher Antibiotika auf. Manche der Aminosucker sind so-
30 gar selbst antibiotisch aktiv. So wirkt beispielsweise Streptozotocin, ein Monosaccharid-Aminoglykosid aus *Streptomyces achromogenes*, u.a. als Zytostatikum.

Zu dem umfangreichen Spektrum der natürlichen Aminozucker gesellen sich laufend neue synthetische Präparate, darunter auch Tri- und Tetraaminozucker. Die raschen Fortschritte auf diesem Gebiet sind nötig, um mit der Resistenzentwicklung Schritt zu halten. Mit der Zeit bilden Bakterien nämlich Enzyme, die das Molekül durch Acetylierung, Phosphorylierung oder Adenylierung deaktivieren. Man ist daher bemüht, immer neue Varianten von Aminoglykosiden zu entwickeln.

10

Unter den bisher erfaßten Aminozuckerderivaten findet man solche, die über eine Peptidbindung mit Aminosäuren verknüpft sind. 2-Amino-2-deoxy-gluconsäure wiederum, durch Cannizzaro-Reaktion aus Glucosamin erhältlich, ist zwar eine (D-)α-Aminocarbonsäure, aber nicht mehr als Zucker anzusehen.

Gelingt es jedoch, Zucker und Aminosäuren über den Stickstoff als sekundäres Amin miteinander zu koppeln, dann ver-
fügt man nicht nur über potentielle Antibiotika sondern auch über interessante Ausgangsstufen für weitere Synthesen. Der Zugang zu Glycopeptiden mit der Zuckerkomponente an beliebiger Stelle der Peptidkette stellt nur einen Aspekt dar.

25

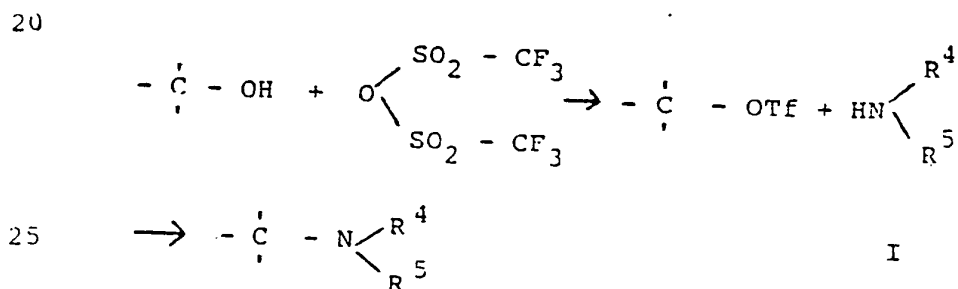
Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von primären Aminoverbindungen zur Verfügung zu stellen. Bei dem Verfahren sollen leicht zugängliche Ausgangsmaterialien verwendet werden, es soll so ablaufen, daß keine oder kaum Nebenprodukte gebildet werden und die Ausbeuten hoch sind, und das erhaltene Produkt soll leicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden können.

35 Erfindungsgemäß soll ein grundsätzlich neues Verfahren zur Herstellung primärer, sekundärer und tertiärer Amine zur Verfügung gestellt werden, das auch mit kompliziert

aufgebauten Molekülen, wie Steroiden, Naturstoffen, Antibiotika, Hormonen und Kohlehydraten durchführbar ist.

Der vorliegenden Erfindung liegt insbesondere die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Aminodesoxyzuckerderivaten zur Verfügung zu stellen, insbesondere von 4-Amino-4-desoxyzuckerderivaten, die als Zwischenprodukte zur Synthese von pharmakologisch wirksamen Verbindungen, wie Antibiotika, nützlich sind.

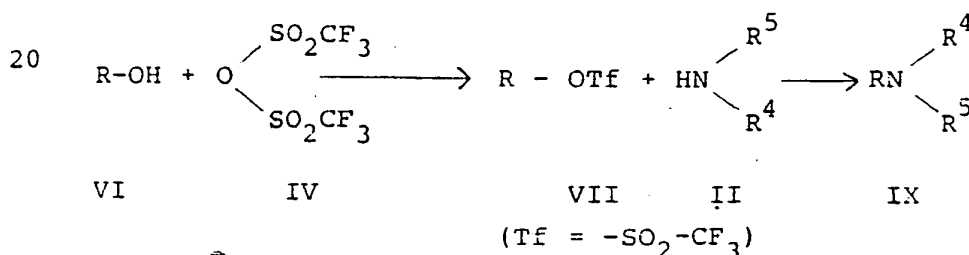
Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Aminoverbindungen aus Hydroxylverbindungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Hydroxylverbindung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei wasserfreien Bedingungen umsetzt, das entsprechende Triflatderivat unter wasserfreien Bedingungen in einem organischen Lösungsmittel mit Ammoniak oder einem Amin der allgemeinen Formel I umsetzt und die erhaltene Aminoverbindung isoliert:



worin Tf = -SO₂-CF₃ bedeutet und R⁴ und R⁵ gleich oder unterschiedlich sein können und ein Wasserstoffatom oder beliebige organische Reste mit Ausnahme einer primären oder sekundären ungeschützten Aminogruppe bedeuten oder worin R⁴ und R⁵ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden können, der auch ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, oder worin R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, auch Teile eines carbocyclischen oder heterocyclischen Ring-systems sein können.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren können beliebige primäre, sekundäre oder tertiäre Amine der allgemeinen Formel IX hergestellt werden. Die Anmelderin hat überraschenderweise gefunden, daß das Verfahren allgemeine Gültigkeit hat und auf glatte Weise abläuft.

Ein beliebiger Alkohol der Formel VI wird mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid der Formel IV zum entsprechenden Triflat der Formel VII umgesetzt, das Triflat wird in einem inerten Lösungsmittel gelöst und der Triflatrest durch Einleiten von Ammoniak oder durch Umsatz mit einem primären oder sekundären Amin in einer nukleophilen Substitutionsreaktion ausgetauscht. Diese Reaktion ist allgemein gültig und wird als Voelter-Reaktion bezeichnet. Die Voelter-Reaktion kann mit jeglicher Art von Alkoholen und Ammoniak oder primären oder sekundären Aminen der allgemeinen Formel II durchgeführt werden.



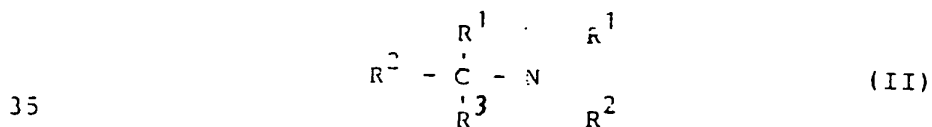
In den obigen Formeln können R, R⁴ und R⁵, die gleich oder unterschiedlich sein können, Wasserstoffatome, beliebige organische Gruppen, beispielsweise Alkyl-, Alkenyl-, Alkylaryl-, Cycloalkyl- oder Arylgruppen bedeuten. Die Reste können natürlich sehr stark variiert werden und beispielsweise Etherreste, Thioetherreste, Sulfonsäurereste, Nitroreste, Alkylsilanreste, Cycloalkinreste, Cycloalkenreste oder Cycloalkanreste tragen. Diese Reste können jeweils durch Halogen- oder Carboxygruppen substituiert sein. R, R⁴ und R⁵ können weiterhin eine substituierte Alkenylgruppe, eine Alkinyl-, Haloalkyl-, Nitroalkyl- oder Nitroarylgruppe, aromatische Carbonsäurereste oder ihre Derivate, wie Ester- oder

oder Säureamidreste, ein Halogenatom, eine heterocyclische Gruppe, Zuckerreste, Aminosäurereste, Steroidreste, Terpenreste, Ketonreste etc.. bedeuten.

- 5 Bevorzugte Gruppen für R, R⁴ und R⁵ sind beispielsweise gesättigte oder ungesättigte aliphatische, alicyclische oder cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe mit 4 bis 120 (vorzugsweise 6 bis 40) Kohlenstoffatomen. Die Kohlenwasserstoffe können gegebenenfalls durch Sauerstoff-
- 10 atome, Schwefelatome, Sulfinylgruppen, Sulfonylgruppen, Sulfonyloxygruppen, tertiäre Aminogruppen und/oder Amidgruppen unterbrochen sein. Sie können unsubstituiert sein oder beispielsweise durch Oxogruppen, Halogenatome oder Arylgruppen substituiert sein. Derartige Reste sind
- 15 beispielsweise aliphatische, alicyclische oder cycloaliphatische Ether- oder Esterreste, Reste von gesättigten oder ungesättigten Steroiden, die gegebenenfalls durch Oxogruppen, Halogenatome, C₁-C₆-Alkoxygruppen, C₂-C₈-Acyloxygruppen substituiert sein können, Zucker-
- 20 reste, in denen alle Hydroxygruppen mit Ausnahme der umzusetzenden in üblicher Weise geschützt sind, Arylalkylreste, in denen die Arylgruppe (vorzugsweise die Phenylgruppe oder die Naphthylgruppe) in üblicher Weise substituiert sein kann (beispielsweise durch C₁-C₆-Alkyl,
- 25 C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₈-Acyloxy, Halogen- oder Nitrogruppen), Alkaloidreste etc.

Gemäß einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von primären Aminoverbindungen der allgemeinen Formel II

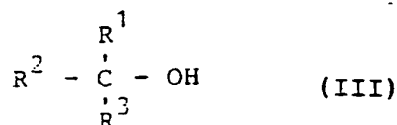
30



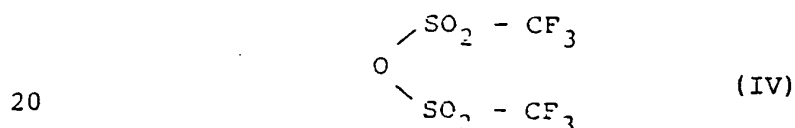
worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ gleich oder unterschiedlich sein können und beliebige organische Reste mit Ausnahme einer unge-



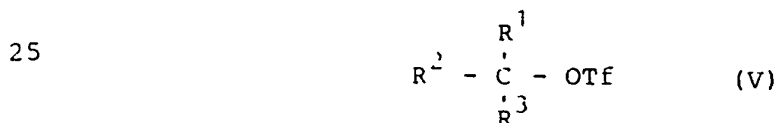
geschützten primären oder sekundären Aminogruppe sein können, oder worin zwei der Substituenten mit dem Kohlenstoffatom oder dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, miteinander unter Ringbildung, wobei der Ring auch ein oder mehrere Heteroatome
 5 enthalten kann, verbunden sein können, oder worin die Substituenten zusammen mit dem Kohlenstoffatom oder dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, auch Teile eines carbocyclischen oder heterocyclischen Ringsystems sein können. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß
 10 man eine Hydroxylverbindung der allgemeinen Formel III



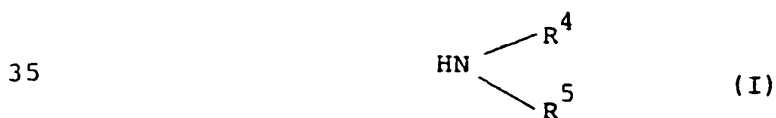
15 worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid der allgemeinen Formel IV



bei wasserfreien Bedingungen in das entsprechende Triflat der allgemeinen Formel V



25 worin Tf den Rest $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ bedeutet, überführt, das Triflatderivat der allgemeinen Formel V unter wasserfreien
 30 Bedingungen in einem organischen Lösungsmittel mit Ammoniak oder einem primären oder sekundären Amin der allgemeinen Formel I



umsetzt und die erhaltene Aminoverbindung der allgemeinen Formel I isoliert.

5 In den obigen Formeln besitzen R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen. R^1 , R^2 und R^3 besitzen die gleichen Bedeutungen, wie sie oben für R aufgeführt wurden.

10 Der Substituent R^1 ist bevorzugt eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom.

15 Die Substituenten R^2 und R^4 können beispielsweise ein gesättigter oder ungesättigter aliphatischer, alicyclischer oder cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest sein, der gegebenenfalls durch Sauerstoffatome oder Amidgruppen unterbrochen sein kann und beispielsweise durch Oxogruppen, Halogenatome oder Arylgruppen substituiert sein kann. Als cyclische Kohlenwasserstoffe kommen vorzugsweise solche mit einer Ringgröße von 3 bis 16 Kohlenstoffatomen, insbesondere solche mit einer Ringgröße von 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, in Betracht. Durch Oxygruppen unterbrochene und/oder durch Oxogruppen substituierte Kohlenwasserstoffe sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe, die Ethergruppen, Estergruppen, Carbonylgruppen, Oxirangruppen oder Ketalgruppen, wie zum Beispiel Isopropylidenketale, tragen. Sind die Kohlenwasserstoffe durch Halogenatome substituiert, so kann der Fall eintreten, daß auch die Halogenatome zumindest partiell gegen Aminogruppen ausgetauscht werden. Als durch Arylgruppen und/oder Oxogruppen substituierte und gegebenenfalls durch Sauerstoffatome unterbrochene Kohlenwasserstoffreste seien beispielsweise genannt: Benzylgruppen, Benzyloxygruppen, Benzoylgruppen oder Benzoyloxygruppen, welche wie bei der Definition von R erwähnt substituiert sein können. Der Substituent R^2 kann andererseits auch eine Arylgruppe, vorzugsweise eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, sein, die ebenfalls in der Weise substituiert sein kann, wie dies bei der Definition von R beschrieben ist.

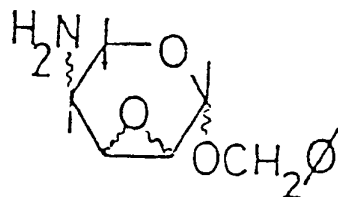
20
25
30
35

Die Substituenten R^3 und R^5 besitzen die gleiche Bedeutung wie R^1 oder R^2 bzw. R^4 . Der Substituent R^3 kann auch gemeinsam mit R^2 und dem R^2 und R^3 verbindenden Kohlenstoffatom einen alicyclischen Kohlenwasserstoffrest, der gegebenenfalls durch Sauerstoffatome unterbrochen sein kann, bilden. Beispiele hierfür sind der Tetrahydrofuranylrest oder der Tetrahydropyranylrest, gesättigt oder ungesättigt. Die gebildeten Reste können monocyclisch oder, wie beispielsweise bei Steroidresten, polycyclisch sein. Dieser alicyclische Kohlenwasserstoffrest kann in gleicher Weise substituiert sein wie die aliphatischen Substituenten R^4 oder R^5 .

R^4 kann zusammen mit R^5 und dem Stickstoffatom, an das die beiden Substituenten gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der gesättigt oder ungesättigt sein kann, und ein oder mehrere Heteroatome, wie ein Sauerstoffatom, ein Stickstoffatom oder ein Schwefelatom, enthalten. Dieser heterocyclische Ring kann auch weitere ankondensierte Ringe enthalten und Teil eines polycyclischen Ringsystems sein. Dieser heterocyclische Ring kann in gleicher Weise wie die Substituenten R^2 oder R^3 substituiert sein.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich beispielsweise 4-Amino-4-desoxyzucker der allgemeinen Formel VI

25

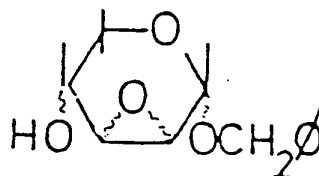


(VI)

30

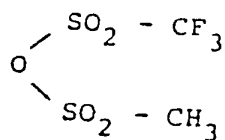
herstellen, indem man einen Benzyl-2,3-anhydrozucker der allgemeinen Formel VII

35



(VII)

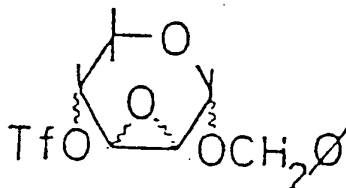
mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid der Formel III



(III)

5

bei wasserfreien Bedingungen in das entsprechende Triflat
der allgemeinen Formel VIII



(VIII)

10

überführt und das Triflatderivat unter wasserfreien Bedin-
gungen in einem organischen Lösungsmittel mit Ammoniak um-
15 setzt und den erhaltenen 4-Amino-4-desoxyzucker der Formel
VI isoliert.

Bei der ersten Stufe des erfindungsgemäßen Verfahrens wird
eine Hydroxylverbindung in einem organischen Lösungsmittel
20 gelöst oder suspendiert. Das Lösungsmittel sollte möglichst
wasserfrei sein. Man arbeitet bei dieser Stufe unter Was-
serausschluß. Als Lösungsmittel können beliebige Lösungs-
mittel verwendet werden, solange sie mit den Ausgangsmate-
rialien und den Reaktionsprodukten nicht reagieren. Vor-
25 zugsweise verwendet man als Lösungsmittel inerte organi-
sche Lösungsmittel, beispielsweise Halogenkohlenwasserstof-
fe, wie Dichlormethan oder Chloroform, aromatische Kohlen-
wasserstoffe, wie Benzol, Xylol oder Toluol, gesättigte
Kohlenwasserstoffe, DMSO, Ether, wie Diethyl-
30 ether, Diisopropylether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofu-
ran oder Dioxan, oder dipolare aprotische Lösungsmittel,
wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die Lösung oder Suspension der Hydroxylverbindung wird auf
35 eine Temperatur im Bereich von -20°C bis +10°C, vorzugswei-
se auf eine Temperatur im Bereich von 0 bis 5°C, gekühlt.

Zu der gekühlten Lösung oder Suspension gibt man portionsweise unter Rühren das Trifluormethansulfonsäureanhydrid, ebenfalls gelöst in einem absoluten Lösungsmittel, hinzu. Das Lösungsmittel zum Lösen des Trifluormethansulfonsäureanhydrids kann das gleiche sein wie das, welches man zum Lösen der Hydroxylverbindung verwendet hat, es kann jedoch auch ein anderes sein. Bei der Zugabe, vorzugsweise der tropfenweisen Zugabe, wird die Reaktionstemperatur innerhalb eines Bereichs von -20°C bis $+10^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei 0 bis 5°C , gehalten. Die Reaktion läuft praktisch momentan ab. Zur Beendigung der Reaktion rührt man im allgemeinen während einer Zeit von 30 min bis 10 h. Es ist jedoch üblicherweise nicht erforderlich, die Reaktionszeit zu lange auszudehnen, und ein Nachrühren während einer Zeit von 30 min bis 2 h ist bevorzugt. Die Aufarbeitung des Reaktionsprodukts kann in unterschiedlicher Weise erfolgen. Beispielsweise kann man das Reaktionsprodukt auf zerkleinertes Eis geben, welches eine geringe Menge an einem Alkalibicarbonat, wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat, enthält. Man schüttelt das erhaltene Gemisch kurz kräftig durch, trennt die organische Phase von der wäßrigen Phase ab und wäscht mit eiskalter 0,5 bis 2N wäßriger Säure, beispielsweise Salzsäure, nach. Die organische Phase wird dann in an sich bekannter Weise, beispielsweise über Natriumsulfat, getrocknet und eingeeengt.

Man erhält das gewünschte Triflat als Öl oder als kristalline Substanz. Eine Reinigung des erhaltenen Rohprodukts durch Säulenchromatographie und/oder Kristallisation ist möglich, bringt aber in der Regel keine Vorteile.

Das erhaltene Triflat wird dann wieder in einem absoluten Lösungsmittel gelöst, wobei als Lösungsmittel die oben erwähnten Lösungsmittel verwendet werden können. Zu der Lösung gibt man eine 0,5 bis 2N Lösung von Ammoniak oder einer primären oder sekundären Aminoverbindung in einem

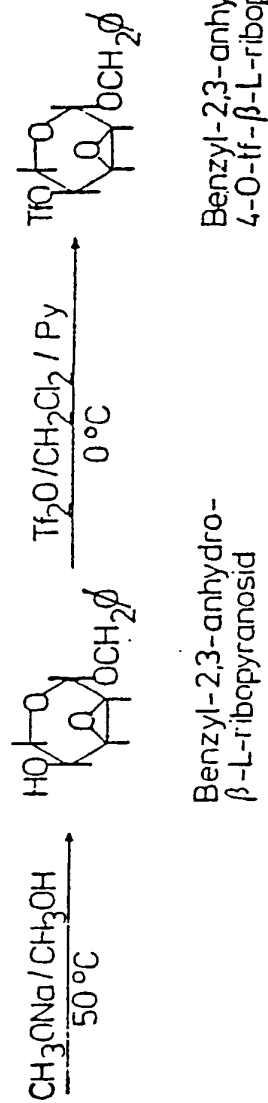
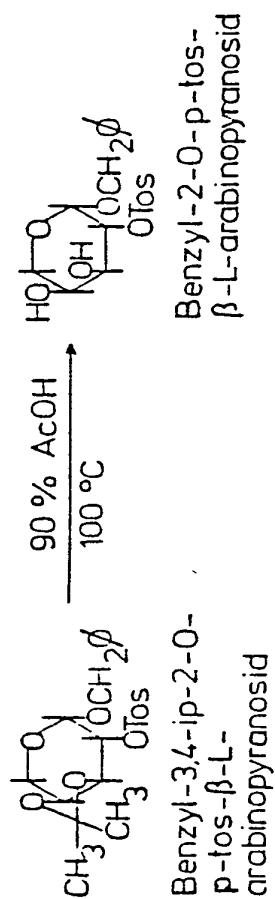
absoluten Lösungsmittel, wobei als Lösungsmittel ebenfalls die oben erwähnten Lösungsmittel verwendet werden können. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird dann während einer Zeit von 2 bis 24 h bei einer Temperatur von 20°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit einer wäßrigen Alkalilösung und Wasser gewaschen, und die organische Phase wird dann getrocknet und in an sich bekannter Weise, zum Beispiel durch Destillation, Abdestillieren des Lösungsmittels, Chromatographie etc., gereinigt. Man erhält die gewünschte Aminoverbindung im allgemeinen in hoher Ausbeute.

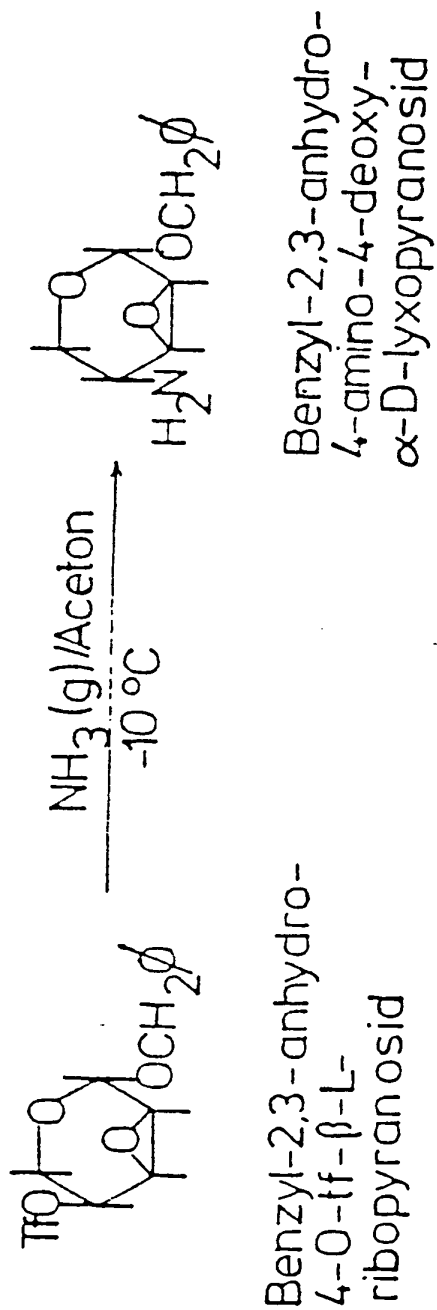
Da der Austausch der Trifluormethylsulfonyloxygruppe gegen die Aminogruppe von Ausnahmen abgesehen unter Inversion abläuft, eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren unter anderem recht gut zur Herstellung optisch aktiver Aminoverbindungen aus optisch aktiven Hydroxyverbindungen. Dies ist insofern von Bedeutung, als man optisch aktive Hydroxyverbindungen meist sehr gut durch enzymatische oder mikrobiologische Reduktion der entsprechenden Ketoverbindungen herstellen kann.

Anhand der folgenden Formelschemata wird das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert.

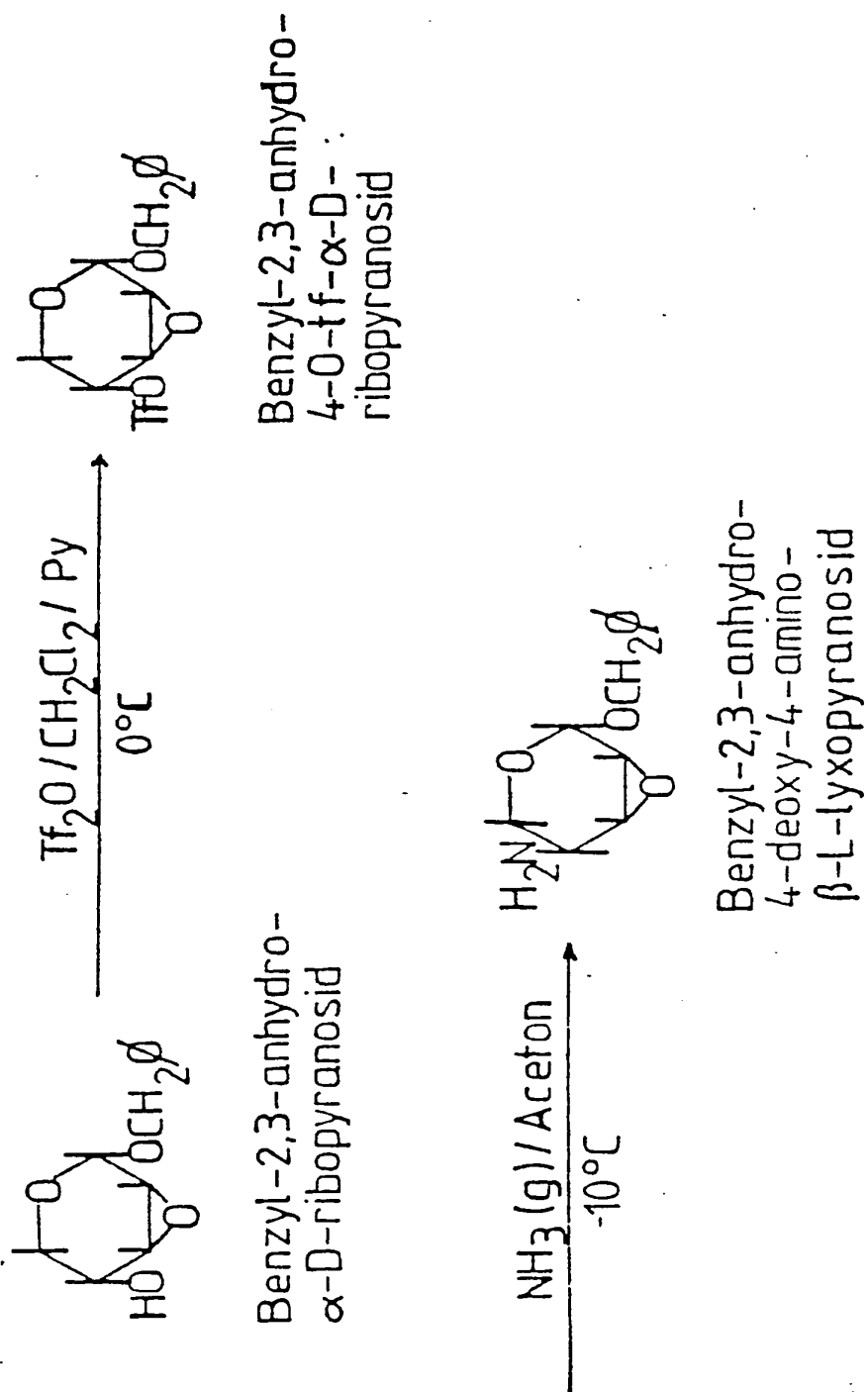
25

1. Herstellung von Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-deoxy- α -D-lyxopyranosid

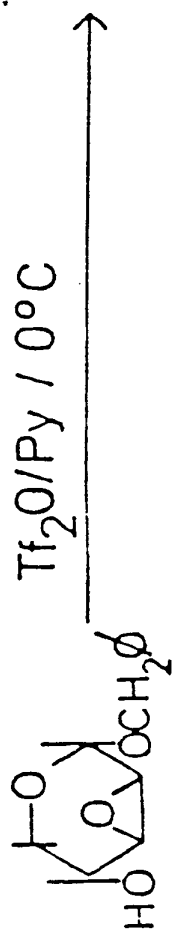




2. Herstellung von Benzyl-2,3-anhydro-4-deoxy-4-amino- β -L-lyxopyranosid

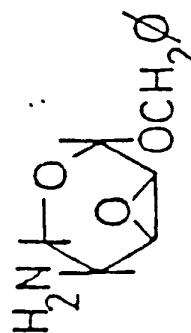


3. Herstellung von Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-deoxy-3-L-ribo-
pyranosid

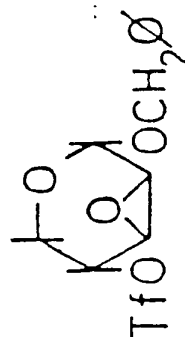


$\text{Trf}_2\text{O/Py} / 0^\circ\text{C}$

Benzyl-2,3-anhydro- α -D-lyxopyranosid

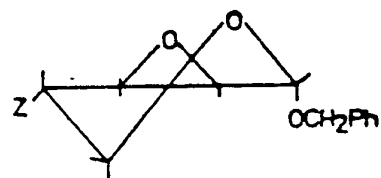
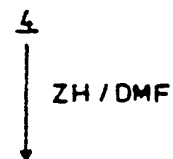
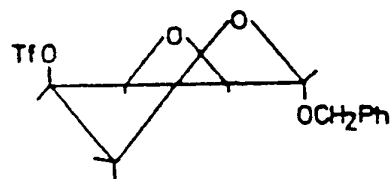
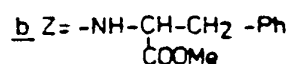
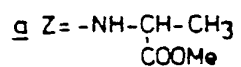
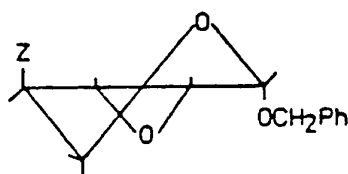
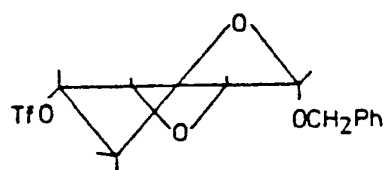




$\text{NH}_3(\text{g}) / \text{Aceton}$
 $-10^\circ\text{C} / 1\text{h}$



Benzyl-2,3-anhydro-4-O-tf-
 α -D-lyxopyranosid

Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-
4-deoxy-3-L-ribo-pyranosid

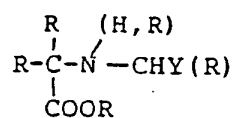


Herstellung von Benzyl- 2,3-dideoxy-2-bromo-4-(Ala-OCH₃)-β-L-xylo-pyranosid ( =  ^a), Benzyl-2,3-anhydro-4-deoxy-(Phe-OCH₃)-β-L-lyxopyranosid (b), Benzyl-2,3-anhydro-4-deoxy-4-(Ala-O-CH₃)-α-D-lyxopyranosid (a') und Benzyl-2,3-anhydro-4-deoxy-(Phe-OCH₃)-α-D-lyxopyranosid.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich besonders zur Herstellung von Aminosäuren aus den entsprechenden Hydroxycarbonsäuren. Zur Herstellung von Aminosäuren wird die Hydroxygruppe vorzugsweise in die Estergruppe überführt, und
5 dann wird die erfindungsgemäße Reaktion durchgeführt.

Das Verfahren eignet sich ferner, um Aminosäuren mit Tri-
flatverbindungen, z.B. Triflatzuckern, zu einer neuen Ver-
bindungsklasse der Struktur

10



15 umzusetzen, wobei R oben definiert und Y ein Zuckerrest ist.



Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

5

B e i s p i e l 1

- a) 22,3 g 2-Heptanol werden in 500 ml absolutem Dichlormethan gelöst, mit 25 ml absolutem Pyridin versetzt und auf -5°C gekühlt. Dann tropft man unter Rühren eine Lösung von 62,1 g Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 500 ml absolutem Dichlormethan zu, wobei die Reaktionstemperatur bei -5°C bis 0°C gehalten wird. Man rührt noch eine weitere Stunde lang und gießt das Reaktionsprodukt in zerkleinertes Eis, welches mit 10 g Natriumbicarbonat versetzt ist.

Man schüttelt das Gemisch kurz kräftig durch, trennt die Dichlormethanphase ab, wäscht sie mit eiskalter 1N wässriger Salzsäure, verdünnter Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und engt die erhaltene Lösung ein. Man erhält so 44,0 g 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)-heptan als hellgelbes Öl.

- b) 44,0 g des so erhaltenen 2-(Trifluormethylsulfonyloxy)-heptans werden in 500 ml absolutem Chloroform gelöst, mit 500 ml einer 2N Lösung von Ammoniak in absolutem Chloroform versetzt und 16 Stunden lang bei 50°C gerührt. Dann wäscht man das Reaktionsgemisch mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet sie über wasserfreiem Magnesiumsulfat und unterwirft sie einer fraktionierten Destillation. Die bei 132 bis 150°C destillierende Fraktion wird nochmals fraktioniert, und man erhält 15,4 g 2-Heptylamin (= Tuamin) vom Siedepunkt 140 bis 144°C.

35

B e i s p i e l 2

- 5 a) 2,7 g 1-Phenyl-2-propanol werden in 50 ml absolutem Chloroform gelöst, mit 5 ml Pyridin versetzt, auf -5°C gekühlt und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 5,7 g Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 50 ml absolutem Chloroform versetzt, so daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 0°C nicht übersteigt. Man rührt noch eine Stunde lang bei 0°C, wäscht die Reaktionsmischung mit eiskalter 1N Schwefelsäure, Bicarbonatlösung und Wasser und trocknet sie über Magnesiumsulfat.
- 10 b) Die so erhaltene Lösung des 1-Phenyl-2-trifluormethylsulfonyloxypropans wird mit 200 ml einer 2N Ammoniaklösung in absolutem Chloroform versetzt und 16 Stunden lang bei 50°C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus Schwefelsäure enthaltendem Ethanol umkristallisiert, und man erhält 2,6 g 1-Phenyl-2-propylaminsulfat (= Amphetaminsulfat) vom Zersetzungspunkt oberhalb 300°C.
- 20

B e i s p i e l 3

- 25 Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 3,5 g 2-Hydroxy-3-phenyl-propionsäuremethylester umgesetzt und aufbereitet. Das erhaltene Rohprodukt wird fraktioniert, und man erhält 2,0 g 2-Amino-3-phenylpropionsäuremethylester (= Phenylalaninmethylester) vom Siedepunkt 140 bis 144°C bei 12 torr.
- 30

B e i s p i e l 4

- 35 Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 3,1 g 12-Hydroxy-9-octadecensäure-methylester umgesetzt, aufbereitet,

und man erhält 2,9 g 12-Amino-9-octadecensäuremethylester als Rohprodukt.

Das Produkt hat die typischen Eigenschaften eines Kationen-
5 tensids.

B e i s p i e l 5

10 Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 4,0 g Cycloheptylalkohol umgesetzt und aufbereitet. Das erhaltene Rohprodukt wird im Vakuum fraktioniert, und man erhält 2,9 g Cycloheptylamin vom Siedepunkt 49 bis 53°C bei 11 torr.

15

B e i s p i e l 6

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 3,8 g 4-Chlorbenzylalkohol umgesetzt und aufbereitet. Das erhaltene Roh-
20 produkt wird im Vakuum fraktioniert, und man erhält 2,3 g 4-Chlorbenzylamin vom Siedepunkt 102 bis 107°C bei 14 torr.

B e i s p i e l 7

25

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 2,5 g 3 β -Acetoxy-7 β -hydroxy-5-cholesten umgesetzt und aufbereitet. Das erhaltene Rohprodukt wird eine Stunde lang mit einer Mischung aus 3 ml konzentrierter Salzsäure und 30 ml Ethanol
30 erhitzt, im Vakuum eingeengt, und der Rückstand in Ethanol, dem etwas Salzsäure zugesetzt ist, umkristallisiert. Man erhält so 1,7 g 7 α -Amino-3 β -hydroxy-cholesten-Hydrochlorid vom Zersetzungspunkt 270°C.

35

B e i s p i e l 8

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 2,1 g 3 α -20 β -Diacetoxy-pregnan-11 β -ol umgesetzt und aufbereitet. Das erhaltene Rohprodukt wird eine Stunde lang mit 25 ml Ethanol, welches 2 ml konzentrierte Schwefelsäure enthält, unter Rückfluß erhitzt, mit Ethanol auf 100 ml verdünnt, die Schwefelsäure durch Schütteln mit Amberlite^R IR-A 400 entfernt und die Lösung im Vakuum eingeeengt. Man kristallisiert den Rückstand aus Dioxan um und erhält so 1,3 g 11 α -Amino-pregnan-3 α ,20 β -diol vom Schmelzpunkt 188 bis 190°C.

B e i s p i e l 9

2,8 g 2-(1-Acetyl-3-indolyl)-ethanol werden unter den Bedingungen des Beispiels 2 umgesetzt und aufbereitet. Das erhaltene Rohprodukt wird mit 50 ml 6N Salzsäure eine Stunde lang erhitzt, die Mischung im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol/Ethylacetat unter Zusatz von etwas Salzsäure umkristallisiert. Man erhält so 1,6 g 2-(3-Indolyl)-ethylamin-Hydrochlorid (Tryptamin-Hydrochlorid) vom Schmelzpunkt 246 bis 247,5°C.

B e i s p i e l 10

Unter den Bedingungen des Beispiels 2 werden 2,8 g ω -Hydroxyacetophenon umgesetzt, aufbereitet, und man erhält nach Umkristallisation aus salzsäurehaltigem Ethanol 22 g ω -Aminoacetophenon-Hydrochlorid (Phenylacetylamin-Hydrochlorid) vom Zersetzungspunkt 184 bis 186°C.

B e i s p i e l 11

a) Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl- α -D-lyxopyranosid

- 5 2,2 g (10 mmol) Benzyl-2,3-anhydro- α -D-lyxopyranosid werden in 50 ml absolutem Methylenchlorid gelöst. Dazu gibt man 1 ml absolutes Pyridin und kühlt auf 0°C. Eine Lösung von 1,6 ml (10 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 50 ml absolutem Methylenchlorid wird tropfenweise unter konstantem Rühren zugegeben, wobei die Temperatur bei 0°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt, in zerkleinertes Eis, welches 200 mg Natriumbicarbonat enthält, gegeben, und dann werden 250 ml Methylenchlorid hinzugefügt, und die Schichten werden getrennt.

- Die organische Phase wird schnell mit 1N Chlorwasserstoffsäure, Wasser, verdünnter Natriumbicarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen. Der nach dem Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels bei verringertem Druck erhaltene Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und gekühlt. Es kristallisieren 2,97 g (90%) der oben genannten Titelverbindung aus.

- 25 Fp.: 32°C, $[\alpha]_D^{20} = +72,2^\circ$ (c = 0,8, Chloroform).
 IR (KBr): 1422, 1217, 1145 (OSO₂), 1250 cm⁻¹ (CF).
 MS: 354 (M⁺), 246 (M-PhCH₂OH), 204 (M-CF₃SO₂OH), 133 (CF₃SO₂⁺), 108 (PhCH₂OH⁺), 91 (PhCH₂⁺).
¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): δ 7,26 (5 H; Phenylprotonen),
 30 5,02 (1 H, m; H-4), 4,87 (1 H, s; H-1), 4,59 (2 H, dd; J = 12,5 Hz, Benzylprotonen), 3,65 (1 H, m; H-5), 3,33 (1 H, d, J = 3,44; H-3), 3,14 (1 H, d, J = 3,76; H-2).
 C₁₃H₁₃F₃O₆S (354,29)
 Berechnet: C 44,07 H 3,71 S 9,05
 35 Gefunden: C 43,79 H 3,79 S 9,10

b) Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy- β -L-ribopyranosid

1,1 g (3 mmol) der Titelverbindung von a) werden in 20 ml absolutem Chloroform gelöst. Dazu werden 20 ml 2N Lösung von Ammoniak in absolutem Chloroform zugegeben, und dann wird bei 50°C während 5 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und erschöpfend mit 1N Essigsäure extrahiert. Die wäßrige Fraktion wird gefriergetrocknet, der Rückstand wird mit einer verdünnten Lösung von Natriumbicarbonat gewaschen und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen und dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 420 mg (63,2%) der gewünschten Verbindung.

Fp.: 55°C, $[\alpha]_D^{20} = +54,4^\circ$ (c = 3, Chloroform).

IR (KBr): Doppelbande zwischen 3300-3500 (NH_2 -Gruppen) und ausgeprägte Bande zwischen 1560-1650 cm^{-1} (NH_2 -Gruppe).

FDMS (CHCl_3): 221 (M^+), 113 ($\text{M}-\text{PhCH}_2\text{OH}$), 108 (PhCH_2OH^+), 91 (PhCH_2^+).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7,38 (5 H, s; Phenylprotonen), 4,99 (1 H, s; H-1), 4,71 (2 H, dd, $J_{\text{gem}} = 12,54$ Hz; Benzylprotonen), 3,92 (1 H, q, $J = 5,14$ Hz, $J = 13,1$ Hz; H-5), 3,49 (1 H, t, $J = 4,12$ Hz; H-4), 3,25 (1 H, m; H-2, H-3), 1,80 (2 H, s; NH_2 -Protonen).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221,28)

Berechnet: C 65,13 H 6,85 N 6,33

Gefunden: C 64,91 H 6,33 N 6,41

c) Umsetzung mit gasförmigem Ammoniak in Aceton

1,1 g (3 mmol) Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl- α -D-lyxopyranosid in 25 ml absolutem Aceton werden auf -10°C gekühlt, und dann wird ein langsamer Strom von gasförmigem Ammoniak unter konstantem Rühren während 1 Stunde

eingeleitet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und erschöpfend mit 1N Essigsäure unter Zugabe von Petrolether extrahiert.

5

Die saure Schicht wird mit konzentriertem Ammoniak bis zur basischen Reaktion versetzt. Dann wird Kochsalz zugegeben, und es wird mit Ether extrahiert. Die Etherschicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene farblose Öl wird mehrere Tage in einem Eisschrank aufbewahrt. Danach kristallisiert das Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy- β -L-ribopyranosid in Form einer amorphen Masse aus, welche mit Hilfe von Ether/Petrolether (1:1) abfiltriert wird.

10

15

Die Mutterlauge wird vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand über Silicagel (Lobar B, Si 60, Merck) unter Verwendung eines Lösungsmittelsystems Chloroform/Methanol (98:2) als Eluierungsmittel chromatographiert. Aus Ethylacetat kristallisiert eine zweite Charge der Titelverbindung (Gesamtausbeute 498 mg; 75%) aus.

20

25

B e i s p i e l 12

a) Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl- α -D-ribopyranosid

2,2 g (10 mmol) Benzyl-2,3-anhydro- α -D-ribopyranosid werden mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid wie in Beispiel 11 beschrieben umgesetzt. Aus dem feuchten Ethanol kristallisieren 3,02 g (80,3%) der gewünschten Titelverbindung aus.

30

Fp.: 66-67°C, $[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$ (c = 1, Chloroform).
 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (5 H, s; Phenylprotonen),

35

5,19 (1 H, q, $J = 6,75$ und $J = 8,07$; H-4), 4,94 (1 H, d, $J = 2,5$ Hz; H-1), 4,65 (2 H, dd, $J_{\text{gem}} = 12,5$ Hz; Benzylprotonen), 4,08-3,55 (3 H, m; H-2, H-3, H-5).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ (354,29)

5	Berechnet:	C	44,07	H	3,71	S	9,05
	Gefunden:	C	44,11	H	3,64	S	9,03

b) Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy- β -L-lyxopyranosid

10 1,1 g (3 mmol) der gemäß a) erhaltenen Verbindung werden mit 2N Ammoniaklösung in Chloroform wie in Beispiel 11 beschrieben umgesetzt. Man erhält 250 mg (52,7%) der Titelverbindung.

15 Fp.: 37-38°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +105^\circ$ ($c = 1$, Chloroform).
 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (5 H, s; Phenylprotonen), 5,02 (1 H, d, $J = 2,91$; H-1), 4,69 (2 H, dd, $J_{\text{gem}} = 12,54$ Hz; Benzylprotonen), 4,05 (1 H, q, $J = 2,94$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10,5$ Hz; H-5), 3,33 (1 H, s; H-2), 3,29 (1 H, s; H-3), 3,20 (1 H, t, $J = 2,93$ Hz; H-4), 1,76 (2 H, s; NH_2 -Protonen).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221,28)

20	Berechnet:	C	65,13	H	6,85	N	6,33
	Gefunden:	C	65,27	H	6,73	N	6,19

25

c) Arbeitet man auf gleiche Weise wie in Beispiel 11 c) beschrieben, so erhält man den entsprechenden Aminosucker in 63%iger Ausbeute.

30

B e i s p i e l 13

a) Benzyl-2,3-anhydro-4-triflyl- β -L-ribopyranosid

35 2,2 g (10 mmol) Benzyl-2,3-anhydro- β -L-ribopyranosid werden mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid wie in Bei-

spiel 11 beschrieben umgesetzt. Aus dem feuchten Ethanol kristallisieren 3,49 g (96%) der Titelverbindung aus.

Fp.: 83-84°C, $[\alpha]_D^{20} = 17^\circ$ (c = 1, Chloroform).

5 $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (5 H, s; Phenylprotonen), 5,16 (1 H, m; H-4), 5,09 (1 H, s; H-1), 4,67 (2 H, dd, $J_{\text{gem}} = 12,5$ Hz; Benzylprotonen), 4,15-3,63 (1H, m, $J = 4,1$ und 13,3; H-5), 3,56 (1 H, d, $J = 3,52$; H-3), 3,28 (1 H, d, $J = 3,81$; H-2).

10 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ (354,29)

Berechnet: C 44,07 H 3,71 S 9,05

Gefunden: C 43,89 H 3,58 S 9,13

b) Benzyl-2,3-anhydro-4-amino-4-desoxy- α -D-lyxopyranosid

15

1,1 g (3 mmol) der gemäß a) erhaltenen Verbindung werden mit Chloroformlösung von 2N Ammoniak wie in Beispiel 11 beschrieben umgesetzt, und man erhält 520 mg (75,7%) der Titelverbindung.

20

Fp.: 48-49°C, $[\alpha]_D^{20} = +91^\circ$ (c = 1, Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (5 H, s; Phenylprotonen), 4,98 (1 H, s; H-1), 4,68 (2 H, dd, $J_{\text{gem}} = 12,54$ Hz; Benzylprotonen), 3,56 (1 H, q, $J = 4,69$ Hz, $J_{\text{gem}} = 10,02$ Hz; H-5), 3,35 (1 H, s; H-2), 3,24 (1 H, s; H-3), 3,14 (1 H, t, $J = 4,7$ Hz; H-4), 1,81 (2 H, s; NH_2 -Protonen).

25

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (221,28)

Berechnet: C 65,13 H 6,85 N 6,33

Gefunden: C 65,01 H 6,72 N 6,14

30

c) Arbeitet man auf gleiche Weise wie in Beispiel 11 c) beschrieben, so erhält man den entsprechenden Aminozucker in 79,6%iger Ausbeute.

35

B e i s p i e l 14.

Synthese der Verbindungen a, b, a', b'

Allgemeines Verfahren ..

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen
5 a, b, a' und b' wurden nach dem folgenden allgemeinen
Verfahren synthetisiert:

Ein mmol des Zuckertriflats wurde in 4 mml reinem Di-
methyleformamid gelöst. 2,5 mmol des entsprechenden Amino-
10 esters wurden bei -20°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch
wurde langsam auf Zimmertemperatur erwärmt. Es wurden
5 Stunden kontinuierlich gerührt. Die Reaktion wurde mit
Dünnschichtchromatographie verfolgt, wobei als Lösungs-
mittelsystem Aceton/Dichlormethan/Toluol (1:1:1) verwendet
15 wurde.

Das Lösungsmittel wurde im Hochvakuum entfernt, wobei das
als Ausgangsmaterial verwendete Triflat ebenfalls mit ent-
fernt wurde. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufge-
20 nommen, wiederholt mit Natriumcarbonatlösung und Wasser
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungs-
mittel befreit.

Die Verbindungen wurden durch Säulenchromatographie unter
25 Verwendung des gleichen oben erwähnten Lösungsmittel-
systems in reiner Form isoliert.

Gemäß einem modifizierten Verfahren wurde DMF durch
Acetonitril mit hohem Reinheitsgrad ersetzt. Dadurch
30 konnte das Lösungsmittel noch leichter entfernt werden
und die Bildung von Nebenprodukten wurde vollständig
vermieden. Die Reaktionen wurden bei Zimmertemperatur
während 48 Stunden ausgeführt, und man erhielt erhöhte
Ausbeuten an den Kupplungsprodukten.

TABELLE

Physikalische Eigenschaften und analytische Werte der hergestellten Produkte

Verb.Nr.	Name der Verbindung	8-Ausbeute	Fp °C	α_D^{25} (°)D	Summenformel
a	Benzyl-2,3-dideoxy-2-bromo-4-(-Ala-OCH ₃)-β-L-xylopyranosidhydrogenbromid	46	180 (D-Et)	+41,7	C ₁₆ H ₂₃ NO ₅ Br ₂
b	Benzyl-2,3-anhydro-4-deoxy-4-(-Phe-OCH ₃)-β-L-lyxopyranosidhydrogen-toluol-p-sulfonat	68	163-164 (M-Et)	+48,6 ^d	C ₂₉ H ₃₃ NO ₈ S
a'	Benzyl-2,3-anhydro-4-deoxy-4-(-Ala-OCH ₃)-α-D-lyxopyranosid	58	142 (E-Et)	+51,5	C ₂₃ H ₂₉ NO ₈ S
b'	Benzyl-2,3-anhydro-4-deoxy-4-(-Phe-OCH ₃)-α-D-lyxopyranosidhydrogen-toluol-p-sulfonat	54	134	+52,5	C ₂₉ H ₃₃ NO ₈ S

AnalysenergebnisseVerbindung a

5	$C_{16}H_{23}NO_5Br_2$	berechnet:	C 40,95	H 4,94	N 2,98
		gefunden:	C 40,54	H 4,95	N 2,99

Verbindung b

10	$C_{29}H_{33}NO_8S$	berechnet:	C 62,86	H 5,98	N 2,52
		gefunden:	C 62,98	H 6,05	N 2,53

Verbindung a'

15	$C_{23}H_{29}NO_8S$	berechnet:	C 57,60	H 6,10	N 2,92
		gefunden:	C 58,03	H 6,32	N 2,96

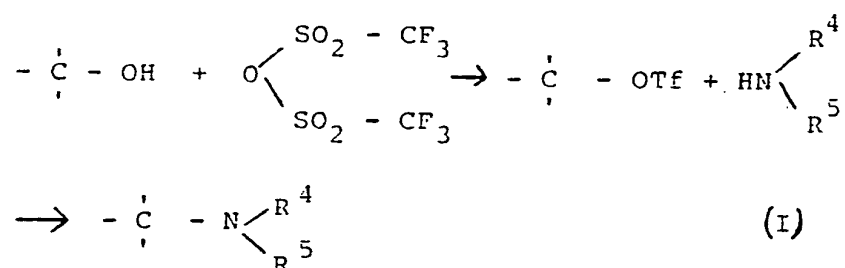
Verbindung b'

20	$C_{29}H_{33}NO_8S$	berechnet:	C 62,68	H 5,98	N 2,52
		gefunden:	C 63,24	H 5,91	N 2,50

25

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Herstellung von Aminoverbindungen aus Hydroxylverbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Hydroxylverbindung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei wasserfreien Bedingungen umsetzt, das entsprechende Triflatderivat unter wasserfreien Bedingungen in einem organischen Lösungsmittel mit Ammoniak oder einem Amin der allgemeinen Formel I umsetzt und die erhaltene Aminoverbindung isoliert :



worin Tf = -SO₂-CF₃ bedeutet und R⁴ und R⁵ gleich oder

unterschiedlich sein können und ein Wasserstoffatom oder beliebige organische Reste mit Ausnahme einer primären oder sekundären ungeschützten Aminogruppe bedeuten oder worin R⁴ und R⁵ mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Ring bilden können, der auch ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, oder worin R⁴ und R⁵ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, auch Teile eines carbocyclischen oder heterocyclischen Ring-systems sein können.

2. Verfahren zur Herstellung von Aminoverbindungen
der allgemeinen Formel II



worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 gleich oder unterschiedlich sein können und beliebige organische Reste mit Ausnahme einer primären oder sekundären ungeschützten Aminogruppe sein können, oder worin zwei der Substituenten mit dem Kohlenstoffatom oder dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, miteinander unter Ringbildung, wobei der Ring auch ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann, verbunden sein können, oder worin die Substituenten zusammen mit dem Kohlenstoffatom oder dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, auch Teile eines carbocyclischen oder heterocyclischen Ringsystems sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Hydroxylverbindung der allgemeinen Formel III



worin R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid der

allgemeinen Formel IV



bei wasserfreien Bedingungen unter Bildung des Triflats
der allgemeinen Formel V



worin Tf den Rest $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ bedeutet, umgesetzt, das Triflat
der allgemeinen Formel V unter wasserfreien Bedingungen
in einem organischen Lösungsmittel mit Ammoniak oder einem
Amin der allgemeinen Formel I



worin R^4 und R^5 die oben gegebenen Bedeutungen besitzen,
umgesetzt und die erhaltene Aminoverbindung der allgemeinen
Formel II isoliert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man die Umsetzung der Hydroxyl-
verbindung mit dem Trifluormethansulfonsäureanhydrid der
Formel IV bei einer Temperatur im Bereich von -20°C bis
 $+10^\circ\text{C}$ während einer Zeit von 10 min bis 8 h durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch g e -
k e n n z e i c h n e t , daß man die Umsetzung des Tri-
flatderivats mit Ammoniak oder einem Amin bei einer
Temperatur im Bereich von 20°C bis zur Rückflußtemperatur
des Reaktionsgemisches durchführt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP85/00434

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ C 07 C 85/06; C 07 C 99/00; C 07 H 5/06; C 07 C 89/00																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px; vertical-align: top;">Int.Cl.⁴</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> C 07 C 85/00 C 07 C 89/00 C 07 C 99/00 <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">C 07 H 5/00</div> </td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ⁴	C 07 C 85/00 C 07 C 89/00 C 07 C 99/00 <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">C 07 H 5/00</div>														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl. ⁴	C 07 C 85/00 C 07 C 89/00 C 07 C 99/00 <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">C 07 H 5/00</div>																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category ¹⁰</th> <th style="width: 70%; border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">CH, A, 521939 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING CO.) 30 April 1972, see claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">DE, A, 3303344 (HOECHST) 2 August 1984, see claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;"> ----- Angewandte Chemie International Edition, vol. 22, no. 1, 1983, published by Chemie GMBH, Weinheim (DE) F. EFFENBERGER et al.: "Trifluoromethanesulfonates of alpha - hydroxycarboxylates - Educts for the racemization- Free synthesis of N-substituted alpha - amino acids", pages 65-66 </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;"> ----- Liebigs Annalen der Chemie, no. 6, 1981, R. Kimmich et al.: "C-4-Triflat Substitution durch Azid bei 2,3-Anhydrozuckern; ein neuer Weg zu 4-Amino-4-desoxyzuckern", pages 1100-1104, see page 1103 </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">P,X</td> <td style="padding: 5px;"> ----- Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, no. 18, 1984, A.Malik et al.: "Classical Synthesis of a New Class of Compounds via Coupling of Sugars and Amino Acids, page 1229-1231 </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-4</td> </tr> </table>			Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	X	CH, A, 521939 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING CO.) 30 April 1972, see claims	1	X	DE, A, 3303344 (HOECHST) 2 August 1984, see claims	1-4	X	----- Angewandte Chemie International Edition, vol. 22, no. 1, 1983, published by Chemie GMBH, Weinheim (DE) F. EFFENBERGER et al.: "Trifluoromethanesulfonates of alpha - hydroxycarboxylates - Educts for the racemization- Free synthesis of N-substituted alpha - amino acids", pages 65-66	1-4	X	----- Liebigs Annalen der Chemie, no. 6, 1981, R. Kimmich et al.: "C-4-Triflat Substitution durch Azid bei 2,3-Anhydrozuckern; ein neuer Weg zu 4-Amino-4-desoxyzuckern", pages 1100-1104, see page 1103	1	P,X	----- Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, no. 18, 1984, A.Malik et al.: "Classical Synthesis of a New Class of Compounds via Coupling of Sugars and Amino Acids, page 1229-1231	1-4
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
X	CH, A, 521939 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING CO.) 30 April 1972, see claims	1																		
X	DE, A, 3303344 (HOECHST) 2 August 1984, see claims	1-4																		
X	----- Angewandte Chemie International Edition, vol. 22, no. 1, 1983, published by Chemie GMBH, Weinheim (DE) F. EFFENBERGER et al.: "Trifluoromethanesulfonates of alpha - hydroxycarboxylates - Educts for the racemization- Free synthesis of N-substituted alpha - amino acids", pages 65-66	1-4																		
X	----- Liebigs Annalen der Chemie, no. 6, 1981, R. Kimmich et al.: "C-4-Triflat Substitution durch Azid bei 2,3-Anhydrozuckern; ein neuer Weg zu 4-Amino-4-desoxyzuckern", pages 1100-1104, see page 1103	1																		
P,X	----- Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, no. 18, 1984, A.Malik et al.: "Classical Synthesis of a New Class of Compounds via Coupling of Sugars and Amino Acids, page 1229-1231	1-4																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">7 November 1985 (07.11.85)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">5 December 1985 (05.12.85)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px; text-align: center;">European Patent Office</td> <td></td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	7 November 1985 (07.11.85)	5 December 1985 (05.12.85)	International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	European Patent Office											
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report																			
7 November 1985 (07.11.85)	5 December 1985 (05.12.85)																			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer																			
European Patent Office																				

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO. PCT/EP 85/00434 (SA 10497)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 27/11/85

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CH-A- 521939	30/04/72	CH-A- 496678	30/09/70
		DE-A,B,C 1668429	23/09/71
		CH-A- 525201	15/07/72
		CH-A- 533582	28/02/73
		US-A- 3419595	
		DE-A- 1275052	
		FR-A- 1470669	
		GB-A- 1143481	
DE-A- 3303344	02/08/84	EP-A- 0117448	05/09/84
		AU-A- 2399884	09/08/84
		JP-A- 59172442	29/09/84

For more details about this annex :
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 85/00434

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4. C 07 C 85/06; C 07 C 99/00; C 07 H 5/06; C 07 C 89/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem Int. Cl. 4	Klassifikationssymbole C 07 C 85/00 C 07 H 5/00 C 07 C 89/00 C 07 C 99/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. 13
X	CH, A, 521939 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING CO.) 30. April 1972, siehe Patentansprüche	1
X	DE, A, 3303344 (HOECHST) 2. August 1984, siehe Patentansprüche	1-4
X	Angewandte Chemie International Edition, Band 22, Nr 1, 1983, Verlag Chemie GMBH, Weinheim (DE) F. EFFENBERGER et al.: "Trifluoromethanesulfonates of alpha - hydroxycarboxylates - Educts for the racemization- Free synthesis of N-substituted alpha-amino acids", Seiten 65-66	1-4
X	Liebigs Annalen der Chemie, Nr. 6, 1981, R. Kimmich et al.: "C-4-Triflat Substitution durch Azid bei 2,3-Anhydrozuckern; ein neuer Weg zu 4-Amino-4-desoxyzuckern", Seiten 1100-1104, siehe Seite 1103	1
P,X	Journal of the Chemical Society, Chemical Communi-	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 7. November 1985		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 05 DEC. 1985
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten G.L.M. Krügerberg

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Januar 1985)

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	<p>cations, Nr. 18, 1984 A. Malik et al.: "Classical Synthesis of a New Class of Compounds via Coupling of Sugars and Amino Acids, Seite 1229-1231</p> <p>-----</p>	1-4

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT UBER DIE

INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR. PCT/EP 85/00434 (SA 10497)

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 27/11/85

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CH-A- 521939	30/04/72	CH-A- 496678	30/09/70
		DE-A,B,C 1668429	23/09/71
		CH-A- 525201	15/07/72
		CH-A- 533582	28/02/73
		US-A- 3419595	
		DE-A- 1275052	
		FR-A- 1470669	
DE-A- 3303344	02/08/84	GB-A- 1143481	
		EP-A- 0117448	05/09/84
		AU-A- 2399884	09/08/84
		JP-A- 59172442	29/09/84

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang :
siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.